



Université de Genève

Faculté de Médecine - Clinique Médicale

Professeur : Docteur M. Roch

Du traitement de l'asthme par l'Ephédrine (*ephedra helvetica*)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ABD EL RAHMAN EL ZEIN

(SYRIE)

Thèse N° 1272

GENÈVE

IMPRIMERIE EUGÈNE MEYER

RUE DE CAROUGE, 48

1928

Université de Genève

Faculté de Médecine - Clinique Médicale

Professeur : Docteur M. Roch

Du traitement de l'asthme par l'Ephédrine (*ephedra helvetica*)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ABD EL RAHMAN EL ZEIN
(SYRIE)

Thèse N° 1272

GENÈVE
IMPRIMERIE EUGÈNE MEYER
RUE DE CAROUGE, 48
1928

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de
M. le Professeur M. Roch, autorise l'impression de la
présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion
sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, Juillet 1928.

Le Doyen :

Dr M. ROCH

Au début de ce travail je tiens à remercier sincèrement M. le Professeur Roch, dans le service duquel cette thèse a été élaborée, pour l'amabilité et les encouragements qu'il n'a cessé de me témoigner.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE,

A MA MÈRE

En témoignage d'affection filiale

A MON FRÈRE A MES SŒURS

Amour fraternel

Introduction

« L'asthme est le type des maladies pour lesquelles on peut dire que le nombre même des traitements proposés prouve qu'il n'y en a aucun qui ait une action spécifique... » (Bezançon et de Jong). Nous ajouterons que l'asthme est le type des maladies dans lesquelles le thérapeute a bien souvent précédé le physiologiste ; en effet, c'est bien « *ex juvantibus* » qu'est née une bonne partie de la conception moderne de sa pathogénie. La phrase suivante des auteurs que nous venons de citer est significative à ce sujet : « On peut admettre que, si les substances broncho-dilatatrices ont une action prouvée par l'expérience thérapeutique dans le traitement de la crise d'asthme, c'est que, au cours de celle-ci, il existe du spasme des bronches ». Hâtons-nous de dire que la théorie du broncho-spasme ne repose pas sur la seule expérience thérapeutique ou pharmacodynamique.

Pour que ce produise ce bronchospasme, — dont l'existence semble incontestable — il faut, semble-t-il, le concours de trois ordres de facteurs : deux facteurs prédisposants et un facteur déterminant. (Daniélopou).

Les deux facteurs prédisposants sont d'une part le facteur local, constant semble-t-il, « épine bronchopulmonaire » ; d'autre part une dystonie d'innervation, sur laquelle nous reviendrons. Quant au facteur déterminant, il est l'élément le plus variable, le plus innatendu parfois, et le moins contrôlable souvent, de ce faisceau de faits : c'est tantôt un élément inflammatoire intercurrent local, c'est tel réflexe d'origine nasale c'est une cause psychique, c'est enfin, bien souvent, une affaire de choc anaphylactique.

Il est facile de grouper, selon ces trois ordres de facteurs, les nombreuses armes de l'arsenal antiasthmatique. Le facteur pulmonaire, l'épine organique locale, plutôt chronique, se prêtera le moins à une thérapeutique qui, en face d'un malade en état de crise, tendra à agir aussi rapidement que possible. De même, les facteurs déterminants, souvent difficiles à mettre en évidence, ne seront que rarement accessibles à un traitement rapidement efficace. C'est bien à la dystonie d'innervation que devra s'attaquer le médecin qui a hâte de soulager le malade.

Tout spasme, dont l'origine n'est pas uniquement centrale — éventualité rare — est l'aboutissant d'un réflexe ; pour le faire cesser, il faut donc intercepter l'arc réflexe au point qui s'y prête le mieux. L'acte chirurgical mis à part (Kummel, Kappis, Daniélopolu, etc.), la manière de procéder la plus héroïque et la moins causale, c'est de rompre le bronchospasme au moyen d'un médicament broncho-dilatateur.

L'innervation des muscles lisses des bronches (Reis-seisen), connue surtout depuis les travaux de Dixon et Brodie (1903) relève du sympathique, broncho-dilatateur, et du parasympathique, broncho-constricteur.

Les asthmatiques sont-ils des vagotoniques purs, selon la conception d'Eppinger et Hess, de Lian et de ses élèves, Ferrand et Cathala ? Il n'en est rien. Parfois l'asthmaticque est même un hypovagotonique (Daniélopolu) ; souvent le réflexe oculo-cardiaque est nul ou inversé (Castelnaud). L'asthme coexiste avec des états endocriniens sympathicotoniques aussi bien que vagotoniques (Galup). Peut-être le sympathique peut-il même, par l'inhibition de ses fibres bronchodilatatrices, produire le bronchospasme, soit que l'effet de cette inhibition s'associe à l'hypervagotonie, soit qu'il se manifeste seul (Sergent). « Il semble qu'on ne puisse considérer tous les asthmatiques comme atteints de troubles limités au seul nerf

vague, mais plutôt de troubles du système vagosympathique, avec prédominance, suivant les cas, de l'un ou de l'autre de ces deux tonus nerveux » (Lereboullet et Petit). L'asthmatique est certainement un dystonique du système nerveux autonome (Galup); comme pour le Basedow, il s'agit d'une sorte « d'état d'amphotonie générale » (Daniélopoulu). Dans le Basedow, « l'amphotonie qui est générale, prédomine dans tous les organes sur le groupe excitateur ». Dans l'asthme, où la musculature bronchique est en jeu, l'amphotonie générale portera sur le groupe excitateur local, qui est le parasympathique; le bronchospasme se produit par « la formation d'un cercle réflexe à prédominance parasympathique » (Daniélopoulu).

Ce cercle réflexe, il s'agit donc de le rompre, au moyen d'une médication broncho-dilatatrice, soit vago-dépressive, soit sympathomimétique. Or, le médicament héroïque par excellence, c'est le sympathomimétique le plus puissant que nous a fourni la nature elle-même, c'est l'*adrénaline*. Médicament héroïque, disons-nous avec Mouzon — et purement symptomatique — comme ses adjuvants (hypophyse) ou ses succédanés, dont le plus intéressant, l'*éphédrine*, fait l'objet de la présente thèse.

L'adrénaline a été introduite dans la thérapeutique de l'asthme par Kaplan; c'est en février 1905 que cet auteur communique ses premiers succès à ses collègues de New-York. Reprise par von Jagie en 1909, l'adrénaline comme antiasthmatique fit son entrée en France, au XI^e Congrès de Médecine, en 1910, présentée par Léopold Lévi. Dès lors, son emploi se généralisa rapidement.

A la suite des travaux expérimentaux de Képinov, la médication hypophysaire fut associée à l'administration d'adrénaline, par O. Weiss, par Krause et d'autres; en 1918, Hallion et Bensaude consacrèrent définitivement la médication (hypodermique) adrénalino-hypophysaire de l'asthme (Evatmine, Asthmolytine, Asthmoglandol) et actuellement, aucun médecin ne saurait s'en passer.

Or, l'emploi de l'adrénaline a ses inconvénients (voir Mouzon, etc.). En premier lieu, les solutions d'adrénaline présentent une grande instabilité à la lumière et à l'air. Ensuite, l'injection hypodermique, répétée, détermine parfois des accidents, généraux ou locaux (nécroses vasomotrices loco injectionis). Quant à l'adrénalinisme chronique, son existence a été prouvée par Hoxie et Morris. Ce qui est plus grave, et ce qui est, chez les malades qui sont en même temps des subasystoliques, peut avoir des conséquences funestes, c'est que l'action hypertensive de l'adrénaline, administrées à doses répétées, est habituellement suivie d'hypotension; parfois on peut assister également à des réactions inverses, aussi imprévues que redoutables.

Cependant, le vrai inconvénient de l'adrénaline, c'est la servitude du malade, c'est sa dépendance continuelle de la seringue, car si l'adrénaline agit rapidement, son action bienfaisante s'épuise tout aussi vite, et une nouvelle dose devient aussitôt nécessaire, dans les cas graves. Peut-on libérer le malade de cette servitude, en lui administrant l'adrénaline autrement qu'en injections? Il est certes faux de prétendre que l'adrénaline donnée *per os* ou *per rectum* n'ait aucune action, les travaux d'Aschner et Pisk, de Hess, de Brems, de Lesné et Baruk, sont là pour prouver le contraire; mais dans l'immense majorité des cas, cette action est insuffisante chez les asthmatiques. Berger avait essayé d'augmenter la résorption de l'adrénaline ingérée, au moyen de l'addition de saponines; ces essais n'ont guère été concluants. L'asthmatique restera donc asservi aux injections hypodermiques d'adrénaline.

Existe-t-il un médicament dont l'action serait analogue à celle de l'adrénaline, et qui serait plus maniable? L'éphédrine alcaloïde connu depuis 40 ans déjà, remplit ces conditions; il n'a été introduit dans la thérapeutique de l'asthme qu'en 1925.

L'Éphédrine

1. — Données historiques. Constitution chimique

L'éphédrine est un alcaloïde extrait d'une Guétacée, *Ephedra vulgaris*, var. *helvetica*. Cette plante qui a sa patrie en Chine et en Asie centrale, se rencontre également dans les Alpes valaisannes. Elle figure, sous le nom de Ma Huang, dans la pharmacopée populaire Chinoise, où elle aurait été introduite, il y a plus de 5000 ans, par l'empereur Shen Nung. En Chine, et dans certaines régions de la Russie, la médecine populaire lui attribue des vertus diaphorétiques, analeptiques, antipyrétiques et béchiques.

L'éphédrine a été entrevue dès 1885, par Yamanashi, Nagai en 1887, puis Merk l'année suivante, l'isolèrent et reconnurent son caractère d'alcaloïde. La constitution chimique de l'éphédrine a été étudiée par Nagai et ses élèves, par Schmidt et d'autres ; en 1909, Nagai pouvait annoncer la synthèse de ce corps.

L'extraction de l'éphédrine naturelle, a été perfectionnée par Chen en 1923 ; c'est en somme depuis cette date que sous l'impulsion de Chen et de ses collaborateurs, ce médicament a pris l'essor que l'on sait.

La constitution chimique de l'éphédrine se rapproche de celle de l'adrénaline ; sa formule brute est $C_{10}H_{15}NO$; le squelette de ce corps est formé par un noyau phénylique, pourvu d'une chaîne latérale propionique, hydroxylée, méthylée et aminée : C_6H_5 , $CH(OH)$, CH_2 , $NHCH_3$. C'est donc une phényloropanolméthylamine. Or, l'adrénaline, est la 3.4. dioxypényléthanolméthylamine, $C_6H_3(OH)_2$, $CH(OH)$, CH_2 , $NHCH_3$. Comparée à l'adrénaline, l'éphédrine possède par conséquent un groupe méthyle en plus dans sa chaîne latérale, tout en étant dépourvue des deux fonctions phénoliques.

Les groupements atomiques physiologiquement actifs

de l'adrénaline et des composés voisins (séries de la phényléthylamine et des oxyphényléthylamines), sont bien connus depuis les travaux de Berger et Dale, de Tiffeneau. Deux groupes importants de l'adrénaline sont conservés dans l'éphédrine; le groupe méthylaminé en bêta, et la fonction alcool en position alpha. Par contre, l'absence des deux fonctions phénoliques, très actives et l'introduction affaiblissante, dans la chaîne latérale, d'un second groupe méthyle, font prévoir, théoriquement, que l'éphédrine aura des propriétés sympathomimétiques plus faibles que l'adrénaline. Elle sera aussi moins toxique, ce qui permettra au thérapeute de suppléer par la dose à son action pharmacologique relativement plus faible.

Les solutions de l'éphédrine naturelle et de ses sels usuels — le chlorhydrate et le sulfate — sont lévogyres. L'éphédrine dextrogyre est infiniment moins active; quant à l'éphétonine, éphédrine synthétique, racémique, nous y reviendrons plus loin.

Disons encore que les solutions d'éphédrine présentent une stabilité remarquable: pendant plus de 9 mois, elles résistent à l'action de la lumière et de l'air. (Chen et Schmidt).

2. Action pharmacologique de l'Ephédrine

L'éphédrine est une *amine sympathomimétique*, dont l'action physiologique se rapproche énormément de celle de l'adrénaline.

Nous étudierons successivement l'action de l'éphédrine sur la *musculature lisse*, sur le *cœur*, les *vaisseaux* et la *tension artérielle*, sur le *système nerveux central*, sur les *sécrétions* et le *métabolisme*.

L'action de l'éphédrine sur le *système respiratoire* porte à la fois sur les centres respiratoires et sur la musculature des bronches; nous lui consacrerons un paragraphe spécial.

**a) Action de l'éphédrine sur les muscles lisses
(excepté la musculature des bronches)**

L'action *mydriatique* de l'éphédrine a été connue la première ; un travail de Miura, datant de 1887, lui est consacré particulièrement. Cet auteur constata que l'éphédrine exerce cette action aussi bien en injections qu'en instillations ; son avantage sur l'atropine, c'est que la mydriase qu'on obtient chez l'homme par instillation d'une solution à 10 % d'éphédrine, en vue d'un examen du fond de l'oeil par exemple, cesse plus rapidement que celle provoquée par l'atropine (15 heures en moyenne). Aussi l'éphédrine a-t-elle été préconisée par un certain nombre d'ophtalmologues, sans qu'elle ait pu obtenir droit de cité (Mydrine Merck, 1894). Il est intéressant de noter que l'action mydriatique de l'éphédrine a été considérée d'abord comme une action atropinique, vagodépressive ; c'est ainsi que Kunkel, dans sa toxicologie (1901) classe l'éphédrine parmi les proches parents de l'atropine. Les travaux de Chen et Schmidt permirent de réviser cette théorie en démontrant que l'éphédrine produit une mydriase par excitation des filets sympathiques dilatateurs de la pupille ; celle-ci, dès lors, cesse de réagir à la lumière, et se dilate encore si l'on instille de l'atropine en plus.

L'action de l'éphédrine sur la *musculature gastro intestinale* est encore controversée. Alors que Amatsu et Kubota, To, Chen et Schmidt constatèrent une action inhibitrice sur la musculature intestinale chez le chat et le lapin, Nagel trouva par contre une action stimulante. Il s'agit probablement d'une affaire de doses. Chez l'homme, Pollak et Robitschek purent mettre en évidence, à l'écran radioscopique, l'action stimulante, immédiate, de l'éphédrine ingérée, sur le péristaltisme gastrique et intestinal. « Cette particularité, non perçue par le malade lui-même, serait peut-être susceptible d'application dans

le traitement des ptoses et des atonies gastriques » (Mouzon).

La *musculature de l'utérus*, gravide ou non, est relâchée par des petites doses, et stimulée par des doses moyennes (To).

A en juger par les rares cas cliniques, où l'éphédrine a déterminé des *ténésmes vésicaux*, de la dysurie, voire même de la rétention (Thomas, Berger et Ebster), l'éphédrine aurait une action excitante sur la musculature vésicale.

b) Action de l'éphédrine sur le cœur, les vaisseaux et la pression artérielle.

Miura avait déjà démontré que, chez les amphibiens, des doses toxiques d'éphédrine déterminent une dépression cardiaque avec arrêt du cœur en diastole. Il en est de même chez les mammifères, à des doses très élevées ; il s'établit progressivement un bloc auriculo-ventriculaire, avec, à l'électrocardiogramme, toute la gamme des troubles de conduction, depuis le simple allongement de la distance P-R, jusqu'au bloc complet, en passant par des phénomènes de bloc partiel, d'échappements ventriculaires, de bloc de branches (Chen et Schmidt). Avec des doses thérapeutiques d'éphédrine chez l'homme normal, on ne note pas d'effets constants sur la fréquence du pouls. Par contre, les contractions cardiaques augmentent d'amplitude ; ceci a été constaté à la radioscopie (Miller). A l'auscultation du cœur, les bruits sont habituellement mieux frappés après l'administration d'éphédrine, alors même que l'action hypertensive n'a été que minime (Miller).

Nous ne voulons pas entrer dans plus de détails ; notons que Chen et Schmidt concluent de leurs nombreuses expériences sur les animaux, que l'action de l'éphédrine sur le cœur est d'ordre sympathomimétique, et que ce médicament s'adresse à la fois aux ganglions sym-

pathiques et aux plaques neuromusculaires myocardiques, alors que l'adrénaline n'impressionne que ces dernières.

Il est encore un point important que nous devons mentionner ; si l'action dépressive sur le cœur ne s'observe qu'avec des doses élevées d'éphédrine, il faut se souvenir que le seuil de cette action dépressive est fortement abaissé par un myocarde délicité (Chen et Schmidt). Toutefois les craintes exprimées par Chen et Schmidt, au sujet de cette action cardiopressive chez les hyposystoliques, ne s'est pas confirmée en clinique.

L'action de l'éphédrine sur les *vaisseaux* est encore controversée. Il est certain que, d'une façon générale, l'éphédrine est un *vasoconstricteur* ; cette propriété, découverte par Amatsu et Cucota dès 1917, a été remise en évidence par Chen et Schmidt. Ce qui est controversé, c'est la répartition splanchnopériphérique de cette vasoconstriction (Chen et Schmidt, Marcu et Gheorghiu). Quoiqu'il en soit, l'action vasoconstrictive de l'éphédrine paraît être un phénomène surtout vasculaire et non pas central (Marcu et Gheorghiu). Pour les vaisseaux cutanés, l'injection intradermique d'éphédrine ne produit pas d'ischémie (Berger, Ebster et Aener) ; les nécroses *loco injectionis* ne sont donc pas à craindre comme pour l'adrénaline.

L'action cardiovasculaire de l'éphédrine varie certainement selon les doses employées (Gomes da Costa) ; à doses convenables, il y a en somme renforcement de l'activité cardiaque, et vasoconstriction, surtout périphérique : ces deux actions concourent à produire l'un des phénomènes pharmacologiques les plus intéressants de l'éphédrine ; nous voulons parler de son *action hypertensive*.

Amatsu et Kubota semblent avoir été les premiers à constater l'action hypertensive de l'éphédrine ; après eux Chen et Schmidt, Nagel puis Kreitmair, l'ont étudiée en détail chez l'animal. Chez l'homme, après les premiers essais cliniques de Chen et Schmidt, portant sur des états

de shock avec hypotension, des expériences cliniques intéressantes ont été publiées par Miller, en 1925. Miller constata, sur quatre-vingt-quatre malades non triés, des effets hypertensifs d'une intensité variable mais existant dans la grande majorité des cas. Ce qui est intéressant, c'est que cette action hypertensive de l'éphédrine se manifeste également lorsqu'elle est simplement ingérée.

Miller, en employant des doses moyennes d'éphédrine (0,05-0,125), voit survenir une ascension de la pression artérielle, le plus souvent dans le courant de la première heure (injection) ou un peu plus tard (ingestion). L'amplitude de cette ascension n'est pas très grande ; dans quinze cas seulement sur quatre-vingt-quatre, elle dépasse 4 cm. de mercure.

L'action de l'éphédrine ingérée est la même que celle de l'éphédrine injectée, elle ne se manifeste qu'un peu plus tardivement. La pression minima ne subit que des variations insignifiantes. Ce qu'il y a de remarquable dans l'action hypertensive de l'éphédrine, c'est sa durée qui dépasse souvent 3 heures aux doses indiquées ; on conçoit l'intérêt de cette constatation quand on songe à la brièveté de l'action hypertensive de l'adrénaline.

Hess, faisant des expériences sur lui-même, vit sa pression monter de 14 à 17.9 en une $\frac{1}{2}$ heure, pour ne redescendre à la pression initiale qu'au bout de quatre heures (éphédrine per os, 2mg. par kg).

Jansen trouva que les doses optima pour l'action hypertensive, sont de 0,04 en injection, de 0,05 gr. en ingestion, chez l'homme adulte. Après l'injection de 0,04 gr. d'éphédrine, la tension artérielle monte graduellement pendant 45 minutes, pour rester élevée pendant 2 heures, après quoi elle redescend progressivement. Cinq centigrammes d'éphédrine administrée *per os*, provoquent une légère action hypertensive débutant au bout de 15 minutes, atteignant son acmé (plus 3 à 5 centimètres de mercure) au bout de $\frac{3}{4}$ d'heure — 1 heure, et revenant à la normale après 4 heures seulement.

Berger, Ebster et Hener établissent la corrélation approximative suivante entre l'éphétonine et l'adrénaline : en injection, 150 mg. d'éphétonine produisant un effet comparable à celui d'une dose d'un mg. d'adrénaline ; mais alors que l'hypertension adrénalique ne se maintient que pendant 20 minutes, l'hypertension obtenue avec l'éphétonine, pour être survenue plus tardivement, se prolonge pendant 2 heures et davantage. L'action hypertensive de l'éphétonine administrée per os, est cependant plus faible et moins constante ; il convient de se souvenir qu'au point de vue action hypertensive, l'éphétonine est moins active que l'éphédrine.

Les essais cliniques faits avec l'éphédrine en tant que médicament hypertenseur, n'ont guère donné les résultats escomptés ; l'on connaît bien quelques cas favorablement influencés de chocs post-opératoires ou post-hémorragiques (Chen et Schmidt, Miller), mais dans l'hypotension permanente, dans la maladie d'Addison, l'éphédrine a échoué ; l'administration continue et très prolongée de l'éphédrine serait nécessaire, et l'on sait que l'action hypertensive de cet alcaloïde s'épuise à la répétition.

c) Action sur le système nerveux central.

L'éphédrine est un excitant du système nerveux central. C'est ainsi que Airila et Morita (cité in Chen et Schmidt) purent interrompre, par l'administration d'éphédrine, le sommeil chloralique du lapin. Dans l'intoxication par la morphine, l'éphédrine agit comme stimulant des centres respiratoires (Schmidt) ; il en est de même pour l'emploi de l'éphédrine comme antidote ou comme correctif de la scopolamine (Kreitmair).

Chez l'homme, et à des doses thérapeutiques, l'effet excitant qu'exerce l'éphédrine sur le système nerveux central, se manifeste assez souvent de façon désagréable. Nous y reviendrons dans la partie clinique, lorsque nous étudierons les inconvénients de ce médicament. Qu'il nous

suffise de dire pour l'instant que ces effets désagréables se traduisent le plus souvent par les symptômes suivants : tremblements, agitation motrice, nervosité ; plus rarement, nausées, troubles du sommeil allant jusqu'à l'insomnie prononcée.

d) Action sur les sécrétions et le métabolisme.

L'action de l'éphédrine sur les *sécrétions* est en somme peu importante ; dans l'expérience sur l'animal, Chen et Schmidt ont démontré une légère augmentation des sécrétions salivaires et gastriques, et du flux lymphatique (canal thoracique).

Le *débit urinaire*, est en général augmenté par l'éphédrine ; après une première phase de vasoconstriction rénale, survient de la vasodilatation avec augmentation légère de la sécrétion urinaire (Chen et Schmidt, Miller, Gradinesco et Marcu). Cliniquement, cette action diurétique de l'éphédrine ne présente guère d'intérêt.

Mentionnons que l'on assiste parfois, après l'administration d'éphédrine, à une *albuminurie* tout à fait passagère et qui disparaît sans autre au bout de quelques heures (Miller) ; les auteurs rapprochent ce phénomène de l'albuminurie passagère adrénalinique, et l'attribuent au même mécanisme que celle-ci ; l'on sait que Starr a pu mettre en évidence le rôle de la vasoconstriction rénale dans la genèse de ces albuminuries passagères post-adrénaliniques.

Pour la *glycémie*, les variations observées après des injections d'éphédrine sont aussi inconstantes que variables ; il y a le plus souvent hyperglycémie, mais elle est moins prononcée et moins constante que l'hyperglycémie adrénalinique.

Le *métabolisme basal* peut être influencé par l'éphédrine ; dans la plupart des cas on assiste à une légère augmentation (Miller).

e) Action de l'éphédrine sur la respiration.

Comme nous l'avons déjà dit, l'action de l'éphédrine sur la respiration relève de deux ordres de faits : d'une part son action sur les centres respiratoires, d'autre part son action sur les muscles bronchiques.

Nous avons mentionné l'action stimulante de l'éphédrine dans la paralysie respiratoire produite par la morphine et par la scopolamine ; il s'agit là d'une *action stimulante sur les centres respiratoires*, beaucoup plus prolongée, et partant plus efficace que celle de l'adrénaline (Kreitmair). A des doses assez faibles déjà, l'action stimulante de l'éphédrine se traduit par une augmentation du volume respiratoire, la fréquence de la respiration restant sensiblement la même (Kreitmair).

En 1911, Januschke et Pollak (Arch. für exper. Pathol. und Pharm.) avaient étudié la résolution par l'adrénaline, du bronchospasme provoqué par la muscarine et la peptone ; leur dispositif expérimental — animaux décérébrés, oncomètre de Cloëtta en communication avec une capsule de Marez — est devenu classique pour ces sortes d'expériences. Quelques années plus tard, Amatsu et Kubota réussirent la même expérience avec *l'éphédrine, rompant le bronchospasme* produit chez des lapins décérébrés par la philocarpine, la peptone et la muscarine ; Chen répéta ces recherches avec le chien décérébré chez lequel il avait provoqué du bronchospasme avec de la physostigmine. Ces auteurs sont d'accord pour déclarer que l'éphédrine, tout en ayant une action spasmodytique plus prolongée, est beaucoup moins efficace que l'adrénaline.

En 1926, Kreitmair reprit ces mêmes recherches, en se servant de la disposition expérimentale classique de Januschke et Pollak. Après avoir produit du bronchospasme au moyen d'un mg. de muscarine, il obtint le relâchement des muscles bronchiques par l'injection de 5 mg. d'éphédrine par kg. d'animal (chat décérébré) ; il en est

de même pour le bronchospasme déterminé par l'injection de peptone.

Si à doses égales, l'éphédrine est beaucoup moins active que l'adrénaline, elle exerce pourtant, à dose voulue, une action suffisante et assez prolongée pour qu'une seule injection d'éphédrine puisse faire cesser le bronchospasme, et empêcher également son retour ; la durée d'action de la dose d'éphédrine employée dépasse la durée d'action de la muscarine et de la peptone, alors que pour une dose équivalente d'adrénaline, cette durée d'action reste inférieure ; pour l'adrénaline, l'administration de doses répétées est donc nécessaire, alors qu'une seule injection suffit avec l'éphédrine.

Ces données expérimentales sont la base même de l'emploi de l'éphédrine chez les asthmatiques ; avant d'aborder la partie clinique de notre travail, insistons sur le fait, que chez l'homme, l'éphédrine, même en injection, exerce le plus souvent une action spasmodolytique suffisante, ce qui dispense de recourir à la voie sous-cutanée ; c'est là, nous l'avons dit, son plus grand avantage sur l'adrénaline.

3°. L'éphédrine, médicament antiasthmatique symptomatique.

Disons-le d'emblée : l'éphédrine, médicament bronchodilatateur, ne saurait être autre chose qu'un médicament symptomatique de la crise d'asthme et des états asthmatiformes.

La première publication concernant l'éphédrine comme antiasthmatique, date de 1925 ; dans le travail que nous avons cité déjà maintes fois, Miller (de Philadelphie) rapporte sept cas d'asthme traités par l'éphédrine. Dans six cas, Miller réussit à soulager grandement ses malades en leur administrant *per os* 0,05 gr. d'éphédrine 2-4 fois

par jour, comme doses d'entretien, et 0,10 gr. pendant la crise. Trois cas sur ces six sont enregistrés comme des succès complets, avec, dans un cas, possibilité de réduire les doses sans voir revenir de nouveaux accès. Un seul cas fut un échec complet ; il s'agissait d'un malade porteur de broncheectasies.

Quelques temps après, W. S. Thomas put rapporter vingt cas d'asthme traités par l'éphédrine. Dans dix sept cas, des doses répétées de 0,03 à 0,10 gr. d'éphédrine donnèrent des résultats encourageants ; le soulagement survenait ordinairement une demi-heure après l'ingestion d'une pareille dose ; elle suffisait pour maintenir le malade dans un état satisfaisant pendant 4 à 24 heures, soit pendant un laps de temps qui dans les mêmes cas, n'était guère obtenu par l'adrénaline. Dans trois cas sur vingt, Thomas se heurta à un échec complet. Thomas note un certain nombre de cas où l'administration d'éphédrine s'accompagna de phénomènes secondaires désagréables ; nous y reviendrons plus loin lorsque, après avoir rapporté les résultats obtenus par les auteurs, nous discuterons des désavantages de l'éphédrine.

Thomas, comme la plupart des auteurs après lui, insiste sur le fait que l'éphédrine, médicament moins héroïque que l'adrénaline, donne les résultats les plus encourageants, lorsqu'elle est administrée de façon continue, à titre préventif pour ainsi dire.

A la suite de ce mémoire de Thomas, l'éphédrine comme médicament antiasthmatique, entre en vogue aux Etats-Unis, et Middleton et Chen, Wearn, Munn et Aldrich lui consacrent des travaux. Nous reviendrons en particulier sur ceux plus récents, de Léopold et Millert de Piness et Miller.

En 1926, l'éphédrine, comme antiasthmatique, passe l'Atlantique. Deux auteurs viennois, Pollak et Robitschek l'introduisent en Europe centrale. Ces auteurs rapportent seize cas d'asthme soumis au traitement par l'éphédrine,

la plupart avec succès. Eux aussi, comme Thomas, notent l'action préventive remarquable de l'éphédrine administrée au bon moment, c'est-à-dire pendant la période de préparation de l'accès d'asthme ; aux premiers prodromes, le malade prend une tablette de 0,10 gr. d'éphédrine, ce qui permet le plus souvent d'éviter l'accès. Parfois même 0,05 gr. suffisent. Dans les cas réfractaires, l'adrénaline, comme l'asthmolysine, etc., seraient aussi insuffisants que l'éphédrine (?).

En automne 1926, nouvelles publications de Hess, de Kämmerer et Dorrer, de Jansen.

Hess, dans les quinze cas d'asthme qu'il traite par l'éphédrine obtint, selon les cas, la cessation de l'accès battant son plein, l'avortement de l'accès qui débute, l'amélioration de la bronchite concomitante et de la dyspnée asthmatiforme dans les intervalles entre les crises. Le soulagement survient 15-30 minutes après l'ingestion de 0,025-0,05 gr. d'éphédrine ; Hesse insiste en outre sur la possibilité d'associer avec avantage, l'éphédrine et la digitale, ou encore en plus l'atropine. Dans un certain nombre de cas, il assista à une véritable transformation de ses malades, une amélioration stupéfiante du jour au lendemain, avec une sensation de soulagement, inconnu jusqu'alors. Pour Hess, l'éphédrine est surtout un médicament d'entretien, prévenant l'accès.

Kämmerer et Dorrer communiquent à leur tour quelques cas favorables, en préconisant des doses supérieures à 0,05 gr. dose efficace minima.

Jansen affirme que les cas améliorés par l'adrénaline le sont aussi par l'éphédrine, les cas réfractaires étant communs aux deux médicaments.

Au printemps 1927, on commence à employer l'éphédrine synthétique, racémique, l'*éphétonine* Merk qui est introduite dans l'arsenal thérapeutique ; la première communication concernant l'emploi de l'éphétonine comme antiasthmatique, a été publiée par Fischer ; cet auteur

cite deux cas particulièrement favorables parmi beaucoup d'autres.

Berger et Ebster, comparant les effets de l'éphédrine et de l'éphétonine, constatent que l'éphétonine agit un peu moins rapidement que l'éphédrine ; à dose égale, elle est également un peu moins active, mais il y a des malades qui réagissent mieux tantôt à l'une, tantôt à l'autre. Berger et Ebster rapportent de nombreux cas invétérés, complètement dépendants des piqûres d'adrénaline, et entièrement soulagés par l'administration, *per os* et répétée, d'éphétonine. L'effet de la drogue se fait sentir le plus souvent 15-20 minutes après l'ingestion ; dans les cas graves, l'éphétonine seule n'arrive pas toujours à couper l'accès constitué, mais son emploi continu atténue les accès, et arrive à les faire avorter. En résumant leurs expériences cliniques, Berger et Ebster arrivent aux conclusions suivantes : Avec des doses $\frac{1}{2}$ -3 tablettes par jour (0,05 à 0,15) on arrive à prévenir les accès, à supprimer les injections d'adrénaline, à étouffer l'accès qui débute, et souvent même à couper l'accès à son paroxysme. Ce qui est constant comme résultat, c'est l'atténuation de la dyspnée asthmatiforme dans les intervalles, et cela même dans les cas les plus graves. Berger et Ebster recommandent de tenir compte, chez certains malades nerveux, asservis à leurs piqûres d'adrénaline, de cet état d'esprit particulier aux habitués des injections hypodermiques ; ils conseillent de leur administrer, pour commencer, l'éphétonine également en injections, et de leur montrer ensuite l'efficacité du remède pris simplement par la bouche. Ils réservent en outre l'éphédrine aux cas graves, et l'éphétonine aux cas plus légers. Parfois, lorsque les crises sont particulièrement violentes, l'association de l'éphétonine et de l'adrénaline permet d'obtenir un soulagement assez durable, pour assurer par exemple le repos de la nuit.

- Léopold et Miller rapportent cinquante-neuf cas

d'asthmatiques soumis au traitement éphédrinique ; ils les classent en asthmatiques allergiques, asthmatiques infectieux et asthmatiques par réflexe nasal. Sur dix-neuf cas d'asthme allergique, ils notent seize succès complets, avec crises coupées en 20 à 30 minutes ; sur trente-sept cas d'asthme infectieux (dont vingt-neuf porteurs de sinusites plus ou moins chroniques) quatorze succès complets seulement, seize succès partiels et sept échecs. Quant aux trois asthmatiques, porteurs de polypes du nez, ces auteurs ont pu les soulager grandement par l'éphédrine ; nous supposons qu'il s'agissait là de cas d'asthme relativement bénin, car les cas les plus réfractaires à l'éphédrine, que nous ayons vus, étaient au contraire justement des porteurs de polypes (voir observations plus loin).

Il est encore intéressant de retenir du travail de Léopold et Miller, leurs observations rhinoscopiques qui permirent de constater la décongestion de la muqueuse nasale, après administration, *per os*, d'éphédrine.

Piness et Miller, dans un travail important, portant sur cent-dix cas d'asthme, enfants et adultes, se refusent à classer ces cas en se basant sur leur pathogénie ; ils préfèrent les grouper en asthmes légers, asthmes de moyenne intensité et asthmes graves. Chez un même malade, l'intensité de l'accès peut évidemment être variable. Aussi Piness et Miller jugent-ils de l'efficacité de l'éphédrine, non pas par le nombre de malades soulagés, mais bien par son effet comparativement à la gravité de la crise ou du cas. C'est ainsi qu'ils voient les accès légers habituellement avortés par l'éphédrine ; les accès de moyenne intensité sont améliorés (partially relieved) les accès graves coupés seulement de temps à autre (occasionally). Les 22 % d'échecs plus ou moins complets qu'ils ont dû enregistrer, concernent des asthmes particulièrement graves, soulagés seulement par une thérapeutique mixte très énergique. Parfois, l'éphédrine

administrée pendant longtemps, devient moins efficace ; disons que ces auteurs sont les seuls à noter cette particularité fâcheuse si elle était fréquente.

Dans un travail d'ensemble de Wilmer, sur le traitement de l'asthme, nous voyons l'éphédrine figurer en bonne place puisque 75 % de ses cas ont vu leurs symptômes très améliorés par l'éphédrine. Dans dix cas, des accès très graves ont pu être coupés par l'éphédrine.

Jusqu'à présent, nous n'avons parlé que de l'asthme typique, il est encore une autre catégorie de malades qui bénéficie grandement du traitement par l'éphédrine ; ce sont les bronchiteux chroniques, emphysémateux, dyspnéiques, plus ou moins asthmatisés.

Parmi les auteurs que nous avons cités, plusieurs ont vu ces sortes de malades améliorés par l'administration continue de petites doses d'éphédrine qui, parfois, exerce également, à côté de son action spasmolytique, une action expectorante bienfaisante.

Berger et Ebster, notent ces faits ; Saxl, étend l'indication de l'éphédrine à nombre de cas, qui sont souvent des hypotendus, et bénéficient de ce fait du traitement par l'éphédrine.

L'impression qui se dégage des travaux que nous venons d'analyser, nous semble nettement favorable à l'introduction de l'éphédrine ou de l'éphétonine dans l'arsenal antiasthmatique ; il convient cependant de noter auparavant les *inconvenients* de cette drogue.

Le seul désavantage de l'éphédrine, et qui compte pour les asthmatiques en pleine crise : c'est la lenteur relative de son action. L'éphédrine partage cet inconvénient avec tous les médicaments administrés *per os*. Tel asthmatique en plein paroxysme, qui serait sans doute soulagé en peu de minutes par une piqûre d'adrénaline associée ou non avec un extrait hypophysaire, doit attendre 15, 20 et 25 minutes avant de ressentir les effets bienfaisants de l'éphédrine. L'éphédrine, répétons-le, est avant

tout le médicament d'entretien, le médicament préventif, destiné plutôt à faire avorter la crise, qu'à la couper à son paroxysme.

Tout le monde connaît les effets secondaires désagréables de l'adrénaline, tels que palpitations, excitation nerveuse, tremblements. Les mêmes phénomènes s'observeraient avec l'éphédrine, mais moins accusés d'une façon générale.

Wilmer, employant le sulfate d'éphédrine, qui semble être la moins agréable des préparations d'éphédrine, a vu les effets secondaires suivants :

Sur cent cas, trente ont présenté des tremblements, vingt-cinq des nausées, quinze des palpitations, vingt de l'insomnie, cinq des petits malaises généraux, six des phénomènes d'irritation vésicale, trois de l'anurie passagère, et cinq des phénomènes désagréables dus à l'hypertension.

Le chlorhydrate d'éphédrine, préparation habituellement employée en Europe, est infiniment moins nocif.

Thomas, comparant les effets secondaires de l'éphédrine et de l'adrénaline, dit avoir observé les tremblements et les palpitations beaucoup plus souvent après administration d'adrénaline qu'après emploi de l'éphédrine ; parfois, dans quelques cas très rares, ayant bénéficié de l'éphédrine au point de vue asthme, on n'a pu prolonger le traitement à l'éphédrine à cause de phénomènes d'irritation vésicale.

Pollak et Robitschek se prononcent nettement en faveur de l'éphédrine chez des personnes sensibles à l'adrénaline ; cependant l'emploi de l'éphédrine doit être prudent chez les éréthiques cardiaques. Rämmerer et Dorrer notent un cas d'intolérance à l'éphédrine chez un malade sursaturé d'adrénaline.

Hess ne voit qu'une seule contre-indication à l'emploi de l'éphédrine : c'est la constipation spastique habituelle qui serait aggravée par l'éphédrine ; dans ces cas, l'éphé-

drine occasionnerait également des phénomènes douloureux de coliques intestinales.

Il est intéressant de noter que l'éphétonine, tout en ayant une action thérapeutique un peu moins efficace, et un peu moins rapide, semble également mieux tolérée par beaucoup de malades. C'est ainsi que Berger et Elster ne notent que quelques palpitations légères, un peu de tremblements, parfois une dysurie légère, et un peu d'excitation nerveuse, chez des malades traités par l'éphétonine ; par contre, chez beaucoup de malades ayant reçu de l'éphédrine, ces auteurs observent des palpitations violentes, des vertiges, des sueurs profuses, des tremblements, des frissons, de l'inquiétude, de l'insomnie nerveuse. Les malades de Fischer semblent également avoir préféré l'éphétonine à l'éphédrine qui leur donnait des palpitations.

Nous devons dire que nous n'avons guère eu l'occasion d'entendre nos malades se plaindre d'effets désagréables à la suite de l'administration de l'éphédrine ou de l'éphétonine ; peut-être ces médicaments sont-ils actuellement mieux préparés, mieux purifiés que précédemment. Dans les cas favorables que nous avons eus, le soulagement n'a donc pas été au prix de telles sensations désagréables.

Nous relaterons ci-dessous nos observations personnelles concernant quelques cas d'asthme ou de dyspnée asthmatiforme soumis à un traitement par l'éphédrine ou par l'éphétonine Merk.

Disons d'emblée qu'il est difficile de rendre compte de façon précise et objective de l'effet d'une telle médication car, d'une part, une crise d'asthme même très violente qui amène le malade à l'hôpital a souvent tendance à s'améliorer spontanément assez vite, d'autre part on est obligé faute d'un critère d'appréciation parfaitement objectif de s'en rapporter aux sensations accusées par le malade. Ce sont donc avant tout des impressions

cliniques que l'on doit traduire.

Ces impressions sont nettement favorables et confirment dans l'ensemble les résultats obtenus de divers côtés. Nous avons eu l'occasion d'employer l'éphétonine dans des crises d'asthme franc ; il nous semble que dans ces cas (obs. 1 et 2) l'éphédrine peut être mise en parallèle avec l'adrénaline, l'atropine et les extraits hypophysaires. Mais si des succès plus ou moins complets sont à son actif, il n'en reste pas moins que comme médication d'urgence, l'injection associée d'adrénaline et d'extrait hypophysaire garde une supériorité certaine du fait de sa rapidité d'action. L'éphédrine est par contre particulièrement précieuse dans les états asthmatiformes un peu prolongés à cause justement de cette plus grande lenteur d'action et à cause de la facilité de son administration (obs. 3, 4, 5,).

L'emploi de l'éphédrine se justifie dans certains cas de pseudo asthme cardiaque ; nous avons observé un tel cas favorablement influencé (obs. 6) sans que l'administration, même prolongée du médicament ait eu d'effets secondaires nuisibles et sans provoquer d'augmentation de l'hypertension déjà existante.

Dans un cas d'asthme grave en relation évidente avec la croissance de polypes nasaux (obs. 7.) nous avons eu un insuccès, de même du reste qu'avec les autres médicaments classiques. Il semble que l'« épine irritative » soit dans ces cas trop importante et qu'une médication purement symptomatique de l'asthme reste impuissante. Seule l'action dirigée contre la cause même des crises, peut avoir un effet de quelque durée.

OBSERVATION 1. — (677/28)

Une femme de 72 ans nous est envoyée de l'asile de Bel-Air où elle séjourne depuis longtemps pour des *crises d'asthme en rapport avec de la bronchite chronique*. Ces crises sont particulièrement violentes au printemps. Elles

réagissaient bien au début à des injections d'adrénaline qui soulageaient rapidement la malade. Depuis quelques jours la dyspnée s'accroît et devant l'inefficacité du traitement habituel, la malade est transférée à l'hôpital. Les signes d'auscultation traduisent l'état asthmatique (thorax bombé et immobile, expiration très prolongée, sibilances en abondance). A l'examen radioscopique on remarque une hypertrophie du cœur droit.

La malade est d'abord traitée par 0,10 d'éphétonine ; mais la dyspnée persiste intense surtout la nuit. Il est alors associé, pendant 5 jours, à l'éphétonine une injection d'adrénaline et de pituglandol. L'effet n'est pas non plus satisfaisant, l'on donne alors à la malade de l'éphédrine à dose plus forte (0,30 par jour pendant 2 jours). Les crises cessent ; la médication ayant été par la suite suspendue les accès asthmatiques reprennent avec violence ; ils cessent à nouveau lorsque l'on reprend l'éphédrine à raison de 0,20-0,30 par jour pendant 10 jours, ce que la malade supporte fort bien. Elle est très améliorée et quitte l'hôpital.

OBSERVATION 2.

Un homme de 37 ans est sujet à de fréquentes bronchites pour lesquelles il a déjà fait plusieurs séjours à l'hôpital. Le 23. VIII-28, alors que depuis 3 jours il se sent peu bien « grippé » il est pris le soir d'une dyspnée intense ; pendant la nuit des crises d'étouffement particulièrement violentes l'obligent à rester debout devant sa fenêtre. Il nous est envoyé le lendemain. Le malade est anxieux, sa respiration est saccadée, difficile, avec allongement de la période expiratoire. Il n'y a pas de fièvre. Il s'agit de phénomènes asthmatiques relativement violents survenus à l'occasion d'une poussée bronchitique aiguë.

Le malade est mis à un traitement comprenant outre de la révulsion thoracique et une potion à l'ipéca, une dose de 0,15 d'éphétonine par jour. L'amélioration de la dyspnée est rapide et manifeste. Dès le 27. VIII, on peut considérer qu'il respire tout à fait librement, sans aucune difficulté, bien que l'auscultation permette d'entendre les signes persistants de la bronchite. Il quitte l'hôpital le 31. VIII, décidé à poursuivre le traitement par l'éphétonine dont il a éprouvé un rapide soulagement.

OBSERVATION 3. — (438/27)

Un homme âgé de 46 ans entre à la Clinique Médicale le 28. 3-28 pour quintes de toux avec forte dyspnée, congestion extrême de la face, sifflement bronchique. C'est un bronchiteux depuis son enfance qui a déjà fait pour cela des séjours hospitaliers. Il est sujet depuis plusieurs années, au printemps et en automne, à des hémoptisies qui s'accompagnent d'exacerbation de la dyspnée. A l'entrée nous constatons la grande difficulté qu'il a à respirer ; l'expiration surtout est pénible. L'auscultation révèle de l'encombrement bronchique, des sibilances nombreuses et un allongement caractéristique de l'expiration. Il s'agit d'un *état asthmatiforme chez un bronchitique chronique* peut-être compliqué de tuberculose fibreuse. Il est traité avec 0,05 puis 0,10 d'éphétonine. Très rapidement la dyspnée disparaît et le malade se calme, il tousse plus rarement et sans que cela lui occasionne de dyspnée. Le traitement par l'éphétonine est prolongé pendant 12 jours à raison de 0,05 par jour et le malade peut quitter l'hôpital très amélioré.

OBSERVATION 4. — (473 28)

Une jeune femme âgée de 24 ans entre à la Clinique Médicale le 9. 3-28 pour *crise d'asthme et congestion pulmonaire*. Depuis 5 ans, elle est sujette à ces états dyspnéïques assez tenaces, principalement au printemps et en automne. Depuis 4 semaines la dyspnée n'a fait que s'accroître accompagnée de poussée fébrile. A l'examen de la malade on est frappé par son anxiété et par l'intensité de sa dyspnée. A l'auscultation : status asthmatique caractéristique ; il existe en outre un foyer congestif à la base gauche. A côté d'un traitement tonifiant habituel, on donne à la malade à cause de sa dyspnée de l'éphétonine à raison de 0,05 puis 0,10 par jour. Dès ce moment l'amélioration se dessine et la congestion du poulmon évolue pendant une dizaine de jours jusqu'à résolution sans que survienne de nouvelle crise respiratoire. Elle quitte le service guérie.

OBSERVATION 5. — (1147/27)

Un malade âgé de 23 ans est pris le 7. 10-27 à l'occasion « d'un coup de froid » d'une crise de dyspnée in-

tense durant une demi-heure ; il a beaucoup de peine à expectorer. Les nuits sont pénibles car les crises se renouvellent avec de l'angoisse respiratoire. Il entre à l'hôpital dans ces conditions. Il est légèrement cyanosé. Sa respiration est très sifflante avec expiration prolongée. Il ne peut supporter de rester étendu. Le système circulatoire est normal, la pression à 11-7. Soumis au traitement antiasthmatique habituel (ventouses, camphre, asthmoglandol) la dyspnée diminue. Il persiste cependant quelques accès d'asthme et il quitte l'hôpital ainsi amélioré mais pas complètement.

Il entre à nouveau le 7.-11, ayant eu pendant la nuit un nouvel accès de dyspnée extrêmement violente que des ventouses et de l'asthmoglandol ont peu influencé. Le 2. 11-27 il reçoit 0,025 d'éphétonine ; le résultat est déjà probant avec cette faible dose. Le lendemain, le malade est calme et respire presque librement. Il continue à recevoir chaque jour cette même dose d'éphétonine et le bon effet sur la respiration se poursuit malgré la persistance de signes de bronchite généralisée. Il est en état de quitter l'hôpital une semaine plus tard.

OBSERVATION 6.

G., en traitement à la Clinique pour une atteinte cardiorénale sérieuse avec hypertension (19-14 $\frac{1}{2}$ puis 15-11 $\frac{1}{2}$), arythmie complète et albuminurie est essoufflé. Des quintes de toux déclenchent chez lui des paroxysmes dyspnéiques très pénibles. Nous le soumettons à côté du traitement cardiotonique et diurétique qu'il a habituellement à une cure d'éphétonine prolongée pendant trois semaines à la dose de 0,05 par jour. Le malade s'en trouve bien et l'administration du médicament ayant été suspendue pendant 10 jours, il demande lui-même que soit repris le traitement qui le soulageait. Pendant un mois, il est soumis à nouveau à cette cure d'entretien d'éphétonine qui le soulage sans amener aucun trouble ni aucune modification de sa tension artérielle. (16- $\frac{1}{2}$ -12 $\frac{1}{2}$).

OBSERVATION 7. — 690/28

Un homme âgé de 40 ans entre à l'hôpital en avril 1928, pour crises asthmatiformes. Il est porteur de *poly-pose nasale* qui depuis un an a déjà motivé deux interventions au niveau des cornets. Il est traité durant ce séjour

par de l'adrénaline et de l'extrait hypophysaire qui semblent avoir un effet favorable mais momentané car peu après sa sortie de l'hôpital il est amené à subir un nouveau curettage qui l'améliore nettement pendant deux mois. Il nous revient en juin pour de nouvelles crises. On constate que les polypes ont repoussé. Le malade est cyanosé, en proie à des accès d'asthme et d'étouffement violents. Le thorax est dilaté, immobile ; l'encombrement bronchique est considérable. La radiographie ne révèle pas de sclérose pulmonaire (le malade est un ancien gazé de guerre). Il ne peut dormir et passe les nuits dans un fauteuil.

A l'entrée il reçoit 0,10 d'éphétonine ; il n'en éprouve aucune amélioration ; on est amené à essayer pour le soulager l'association pituglandol-adrénaline qui le soulage mieux. Il persiste cependant de la dyspnée du tirage. L'éphétonine n'a pas d'action et l'on a raison de cet état que par un nouveau curettage de l'éthmoïde qui permet au malade de sortir amélioré.

Conclusion

1° L'éphédrine, alcaloïde de *Ephedra Helvetica*, nouvellement employé dans la thérapeutique de l'asthme, est un médicament utile dont l'emploi mériterait d'être plus répandu qu'il ne l'est encore.

2° Son action contre la dyspnée des asthmatiques est purement symptomatique ; elle peut être mise en parallèle avec celle des médicaments antiasthmatiques classiques, l'adrénaline dont la formule de constitution est très voisine, la belladone et les extraits hypophysaires.

3° Son avantage sur l'adrénaline réside pour les cas subaigus dans la possibilité de l'administrer *per os* et dans son effet plus prolongé.

4° L'alcaloïde naturel (éphédrine) ou le produit synthétique (éphétonine) ont une action analogue, le corps synthétique, nécessitant seulement l'emploi de doses un peu plus élevées (0,10-0,30 au lieu de 0,05-0,25).

5° Nous n'avons pas observé dans l'emploi de l'éphédrine aux doses ci-dessus d'effets secondaires désagréables, ni sur le tube digestif ni sur la tension artérielle.

Bibliographie

- AMATSU ET KUBOTA. Cit. in. Chen et Schmidt.
- BENSAUDE ET HALLION. La médication adrénalino-hypophysaire de l'asthme. Presse méd. 8. IV. 1918, 185.
- BERGER. L'éphétonine. Annales de Merck. 1927, IV, 348.
- BERGER ET EBSTER. Ueber Ephetonin. I. Mitteilung: Therapeutische Erfahrungen bei Asthma und verwandten Zuständen. M. med. W. I. VII. 1927, 1083.
- BERGER, EBSTER ET HEUER. Ueber Ephetonin. II. Wirkung auf Blutdruck, Blutbild und Hautgefäße. M. med. W., 5. VIII. 1927.
- BEZANÇON ET DE JONG. Article « Asthme » in Nouveau Traité de Méd. Widal-Teissier.
- CASTELNAU. Réflexe oculo-cardiaque chez les asthmatiques. Soc. méd. et biol. Montpellier. 28. IV. 1922.
- CHEN K. K. ET SCHMIDT C. F. The action and clinical use of Ephedrine. J. Amer. Med. Ass. II. IX. 1926, 836.
- DANIELOPOLU. Sur la pathogénie de l'asthme et sur son traitement médical et chirurgical. Presse méd. 2. XII. 1925, 1585.
- FISCHER. Ueber Ephetonin Merck, einen synthetischen Körper von der Wirkung des Ephedrin. M. med. W. 1927. N. 25, 1047.
- GALUP. Asthme et déséquilibre vago-sympathique. Presse méd. 20. VI. 1923, 555.
- GRADINESCO ET MARCU. L'action de l'éphédrine sur la tension sanguine chez les chiens décapsulés. C. r. Soc. Biol. 15. I. 1927.
- HESS. Ueber Ephedrin. M. med. W. VIII. X. 1926, 1691.
- HOXIE ET MORRIS. Un cas d'adrénalinisme chronique chez un asthmatique. Endocrinology. IV. I. 1920.
- JANSEN. Ueber Ephedrin. Klin. W. 17. XII. 1926, 2402.
- KAPLAN. Soc. méd. New-York. 2 II. 1905 ; Med. News 1905.
- KAEMMERER ET DORRER. Kurze Mitteilung über die Wirkung des Ephedrin Merck auf Asthmakranke. M. med. W. 15. X. 1926, 1739.
- KREITMAIR, H. Die Wirkung von Ephedrin Merck auf den experimentell erzeugten asthmatischen Anfall. Klin. W. 17. XII. 1926, 2403.

- KREITMAIR Ueberc einen synthetischen Körper. mit der Wirkung des natürlichen Ephednins (Ephetonin). M. med. W. 1927, N. 5, 190.
- id. L'éphédrine et l'éphétionine. Annales de Merck. 1927. III. 239.
- LEOPOLD ET MILLER. The use of ephedrine in bronchial asthma and hay-fever. J. Amer. Med. Ass. 4. VI. 1927, 1782.
- LEVI, LEOPOLD ET H. DE ROTHSCHILD. Traitement de l'instabilité thyroïdienne. XI Congrès de Méd. Paris 1910. Comptes rendus, p. 135.
- LIAN. L'asthme, syndrome d'hypertonie pneumogastrique dont le traitement de choix est la belladonne. Presse méd. 17. XII. 1921, 997.
- MARCU ET GHEORGHIU. Sur le mécanisme de l'action vasoconstrictive de l'éphédrine. C. r. Soc. Biol. 1927, 1447. séance du 5. V. 1927.
- MILLER T. G. A consideration of the clinical value of ephedrine. Am. J. of med. Sc. 1925 t. 170, 157.
- MIURA. Vorläufige Mitteilung über Ephedrin, ein neues Mydriaticum. Berl. klin. W. 19. IX. 1887, 707.
- NAGAI. Voir bibliographie in Thomas.
- NAGEL. Arch. f. exper. Pathol. et Pharm. 1925 t. 110, 129.
- PINESS ET MILLER. Ephedrine in asthma and hay-fever. J. Amer. Med. Ass. 13. VIII. 1927, 514.
- MOUZON, J. L'éphédrine. Presse méd. 10. IX. 1927, 1111.
- POLLAK ET ROBITSCHKE. Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Ephedrins in der innern Medizin. Wiener klin. W. 1926. N. 26, 753.
- SAXL. Zur Behandlung des Altersemphysems mit Ephedrin und Ephetonin Wiener klin. W. 1927. N. 23, 754.
- STARR. The production of albuminuria by renal vasoconstriction in animals and man. J. of exp. med. 31. I. 1926.
- THOMAS, W. S. Ephedrin in asthma. Amer. J. of med. Sc. 1926. t. 171, 719.
- TIFFENEAU. L'adrénaline et ses groupements atomiques physiologiquement actifs. Paris méd. 27. XI. 1920, 390.
- WILMER. Studies in the treatment of bronchial asthma. J. Amer. Med. Ass. 17. IX. 1927, 956.

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100